TyG 及其衍生指数与 2 型糖尿病发病关系的巢式病例对照研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0737

葛旭红 胡洁怡 白云瑞 王露 冷松*

基金项目：大连医科大学附属第二医院“1+X”计划项目（项目编号：2022DXDL001）
116027 辽宁省大连市，大连医科大学附属第二医院健康管理中心
*通讯作者：冷松，教授，硕士生导师；Email:dllengsong@126.com

【摘要】 **背景** 我国是世界上糖尿病患者人数最多的国家。胰岛素抵抗形成了 2 型糖尿病的主要发病机制，有研究表明胰岛素抵抗替代标志物甘油三酯-葡萄糖指数（Triglyceride and Glucose Index, TyG）及其衍生指数可能与 2 型糖尿病的发展具有一定相关性，但现有研究以单独横断面研究或纵向研究居多，在我国东北地区相关研究较少。**目的** 探究 TyG 及其衍生指数甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数（Triglyceride Glucose-body mass index, TyG-BMI）与 2 型糖尿病之间的关系，同时比较 TyG、TyG-BMI 的预测能力，为 2 型糖尿病高危人群的早期筛查提供科学依据。**方法** 采用巢式病例对照研究方法，以 2018 年 1 月-2021 年 4 月随访期间 209 例新发 2 型糖尿病患者为病例组；在同期随访过程中未新发 2 型糖尿病、内分泌系统疾病及恶性肿瘤者中，按照性别相同、年龄±2 岁采用倾向性评分进行 1:2 匹配，选取 418 例设为对照组，最终共 627 人纳入本次巢式病例对照研究。收集其基线资料，包括流行病学信息、体格检查信息、生化检测信息、TyG、TyG-BMI。采用 Cox 拟合条件 logistic 回归模型进行 TyG、TyG-BMI 与 2 型糖尿病之间关系的研究。采用限制性立方样条回归模型分析 TyG、TyG-BMI 不同水平与 2 型糖尿病的剂量-反应关系。通过受试者工作特征曲线（Receiver Operating Characteristic Curve, ROC）分析 TyG、TyG-BMI 对 2 型糖尿病的诊断价值。**结果** 与对照组相比，新发病例组的 BMI、AC、SBP、DBP、FPG、TG、TC、LDL-C、TyG、TyG-BMI 均高于对照组、HDL-C 低于对照组（$P<0.05$）。以 Q1 为参照组，TyG、TyG-BMI 的 Q4 组 2 型糖尿病发病风险分别是 Q1 组的 3.18（95%*CI*：1.76-5.75）倍、5.34（95%*CI*：2.39-11.95）倍。TyG、TyG-BMI 连续变化与 2 型糖尿病的关联性呈线性剂量-反应关系（非线性检验，$P>0.05$），剂量反应关系呈递增形状，当 TyG、TyG-BMI 高于 8.838、229.364 时，2 型糖尿病发病风险逐渐升高。TyG、TyG-BMI 的 ROC 曲线下面积（Area under the Curve，AUC）分别为 0.696（95%*CI*：0.658-0.732）、0.725（95%*CI*：0.688-0.760）。TyG、TyG-BMI 预测 2 型糖尿病的最佳切点分别为 8.650、224.859。**结论** TyG、TyG-BMI 的高水平状态是 2 型糖尿病的独立危险因素，其与 2 型糖尿病呈线性剂量-反应关系，二者对 2 型糖尿病均具有预测价值。若综合考虑风险关联强度、AUC、筛查结果的临床影响等方面 TyG-BMI 或许是较优的预测指标。

【关键词】 TyG；TyG-BMI；2 型糖尿病；巢式病例对照研究；限制性立方样条

A nested case-control study on relationship of TyG and its derivative indexes with incidence of T2DM

*GE Xu hong, HU Jie yi, BAI Yun rui, WANG Lu, LENG Song**
Health Management Center, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China
**Corresponding author: Leng Song, Professor, Master supervisor, Email: dllengsong@126.com*

【Abstract】 **Background** China is the country with the largest number of diabetics in the world. Insulin resistance has formed the main pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, and studies have shown that the triglyceride and Glucose Index (TyG) and its derivative index may have a certain correlation with the development of type 2 diabetes, but the existing studies are mostly cross-sectional studies or longitudinal studies alone, and there are fewer related studies in northeast China. **Objective** To explore the relationship between TyG and its derivative index triglyceride-glucose-body mass index (TyG-BMI) and type 2 diabetes mellitus, and to compare the predictive power of TyG and TyG-BMI, to provide a scientific basis for early screening of people at high risk of type 2 diabetes. **Methods** Using a nested case-control study method, 209 patients with new-onset type 2 diabetes mellitus were enrolled in the follow-up period from January 2018 to April 2021; Among those who did not have new type 2 diabetes, endocrine system diseases and malignant tumors during the same period of follow-up,

a tendency score was matched according to the same sex, age ±2 years old, and 418 cases were selected as the control group, and a total of 627 people were finally included in the nested case control study. Collect baseline data, including epidemiological information, physical examination information, biochemical testing information, TyG, TyG-BMI. The relationship between TyG, TyG-BMI and type 2 diabetes mellitus was studied using cox-fitted conditional logistic regression model. The dose-response relationship between different levels of TyG and TyG-BMI and type 2 diabetes was analyzed by restrictive cubic spline regression model. The diagnostic value of TyG and TyG-BMI for type 2 diabetes was analyzed by the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC). **Results** Compared with the control group, the BMI, AC, SBP, DBP, FPG, TG, TC, LDL-C, TyG, TyG-BMI of the new case group were higher than those of the control group, and the HDL-C was lower than that of the control group (*P*<0.05）. Taking the Q1 reference group, the risk of type 2 diabetes in the Q4 group with TyG and TyG-BMI was 3.18 (95% *CI*: 1.76-5.75) times and 5.34 (95% *CI*: 2.39-11.95) times, respectively, in the Q1 group. The correlation between the continuous changes of TyG and TyG-BMI and type 2 diabetes mellitus showed a linear dose-response relationship (nonlinear test, *P*>0.05), and the dose-response relationship showed an increasing shape, and the risk of developing type 2 diabetes gradually increased when TyG and TyG-BMI were higher than 8.838 and 229.364. The area under the Curve (AUC) of TyG and TyG-BMI was 0.696 (95% *CI*: 0.658-0.732) and 0.725 (95% *CI*: 0.688-0.760), respectively. The best cut points for TyG and TyG-BMI to predict type 2 diabetes were 8.650 and 224.859, respectively. **Conclusions** The high levels of TyG and TyG-BMI are independent risk factors for type 2 diabetes mellitus, and they have a linear dose-response relationship with type 2 diabetes mellitus, and both have predictive value for type 2 diabetes. TYG-BMI may be a better predictor if the risk-related intensity, AUC, and clinical impact of screening results are taken into account.

【Key words】 The TyG index; The TyG-BMI index; Type 2 diabetes; A nested case-control study; Restrictive cubic splines

中国是世界上糖尿病患者人数最多的国家，国际糖尿病联盟第十版流行病学调查报告指出，2021 年中国约有 1.4 亿成年人（20-79 岁）患有糖尿病，排除与 COVID-19 相关的死亡事件，约 140 万人死于糖尿病及其并发症[1]。糖尿病不但损害身体机能、降低生活质量，治疗糖尿病及其并发症的直接和间接费用将对个人、家庭以及医疗卫生系统带来沉重的经济负担，据统计，2021 年我国在糖尿病及其并发症上的卫生保健支出约为 1653 亿美元[1]。2 型糖尿病占全部糖尿病病例的 90%及以上，胰岛素抵抗（Insulin Resistance, IR）是 2 型糖尿病的主要发病机制，但 IR 诊断金标准高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术在实际临床实践中既昂贵又耗时，甚至受到伦理学等因素的限制[2]。因此，甘油三酯-葡萄糖指数（Triglyceride and Glucose Index, TyG）及其联合人体无创测量指标，如甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数（Triglyceride Glucose-body mass index, TyG-BMI）等 TyG 衍生指数逐渐成为有前景的 IR 替代标志物[3]。有研究表明 TyG 及其衍生指数可能与 2 型糖尿病的发展具有一定相关性[4-7]，但现有研究以单独横断面研究或纵向研究居多，在我国东北地区相关研究较少，因此，本研究首次采用巢式病例对照研究以更好探究 TyG、TyG-BMI 与 2 型糖尿病发病风险之间的关联，评估其剂量反应关系，并比较 TyG、TyG-BMI 的预测能力，以此识别最佳预测指标。

1　对象与方法

1.1　研究对象：以 2015 年 1 月-2017 年 12 月期间大连医科大学附属第二医院健康管理中心 13348 名常规体检人群作为基线资料，收集流行病学信息、体格检查信息、生化检测信息。排除 5945 名本研究所需信息不全者、1 名年龄<20 岁及≥90 岁的体检者、551 名基线调查时为糖尿病和（或）服用降糖类药物者、6 名内分泌系统疾病及恶性肿瘤患者、2 名妊娠期及哺乳期妇女后，6843 人纳入本次研究，并计算其 TyG、TyG-BMI。2018 年 1 月-2021 年 4 月对该人群进行随访，再次收集其流行病学信息、体格检查信息、生化检测信息。排除血糖值缺失者 120 人、无随访信息者 996 人，最终 5727 人具有完整的基线数据及随访调查数据。按照巢式病例对照研究思路，以 2018 年 1 月-2021 年 4 月随访期间 209 例新发 2 型糖尿病患者为病例组；在同期随访过程中未新发 2 型糖尿病、内分泌系统疾病及恶性肿瘤者中，按照性别相同、年龄±2 岁采用倾向性评分（Propensity Score Matching, PSM）进行 1:2 匹配，选取 418 例设为对照组。最终共 627 人纳入本次巢式病例对照研究，收集其基线资料，包括流行病学信息、体格检查信息、生化检测信息、TyG、TyG-BMI。本研究获得大连医科大学附属第二医院医院伦理委员会审批（编号：2022 年第 051 号）。

1.2　研究方法：流行病学调查包括一般人口学信息（年龄，性别）、疾病史。体格检查包括身高、体重、腹围、血压。身高体重采用 SK-CK 型超声波体检机（深圳双佳电子科技有限公司）进行测量（精确到 0.1cm/kg），并计算

BMI=（体重（kg）/身高 ^{2}（m²））；腹围使用统一标准并经过校对的软皮尺进行测量，取腹部最大前伸水平（精确到 0.1cm）；血压采用健太郎 HBP-9020 电子血压计测量（日本欧姆龙集团），要求测量者测量前至少安静休息 5 分钟，肘部与心脏位于同一水平，取坐位连续三次测量右臂肱动脉血压并取平均值。生化检测要求受检者前一晚空腹（禁食 8 小时以上），采用全自动生化分析仪（Cobas c 501 自动分析器，罗氏诊断，德国）对受检者的空腹血糖（Fasting Plasma Glucose, FPG）、甘油三酯（Triglyceride, TG）、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇进行生化分析。根据生化检测指标计算 TyG、TyG-BMI。

1.3 相关定义及诊断标准：

1.3.1 本研究采取 1999 年世界卫生组织的 2 型糖尿病诊断标准[8]：FPG≥7.0 mmol/ L 和（或）自我报告明确诊断为 2 型糖尿病和（或）已接受降糖药物治疗，符合以上任意一项即诊断为患有 2 型糖尿病。

1.3.2 研究指标公式[2, 9]：

TyG（甘油三酯-葡萄糖指数）=ln [(FPG mg/dl × TG mg/dl)/2]

基线 TyG 四分位数：Q1：TyG<8.46；Q2：8.46≤TyG<8.83；Q3：8.83≤TyG<9.19；Q4：TyG≥9.19

TyG-BMI（甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数）= TyG × BMI

基线 TyG-BMI 四分位数：Q1：TyG-BMI<205.15；Q2：205.15≤TyG-BMI<228.88；Q3：228.88≤TyG-BMI<279.44；Q4：TyG-BMI≥279.44

1.4 统计学分析：采用 EpiData 3.02 建立数据库，双盲双录入研究数据；采用 SPSS 26.0、R 3.6.3、MedCalc 19.5.6、Graphpad Prism 8.0.2 软件进行统计学处理及图形绘制。对于计量资料，符合正态分布的采用$\bar{X}\pm S$进行描述，组间比较采用 t 检验；不符合正态分布的采用$M(P_{25}, P_{75})$进行描述，组间比较采用秩和检验。对于计数资料，采用例数和百分比（%）进行描述，组间比较采用χ^2检验。使用 Cox 回归拟合多因素条件 logistic 回归，将 TyG、TyG-BMI 采用四分位数形式纳入回归模型分析研究指标与新发 2 型糖尿病间的关系。采用 TyG、TyG-BMI 四分位数的组内中位数进行线性趋势性检验。采用限制性立方样条回归分析探讨 TyG、TyG-BMI 与新发 2 型糖尿病风险间的剂量反应关系，并用 ggplot2 包绘制限制性立方样条图。采用 MedCalc 19.5.6 软件进行受试者工作特征曲线（Receiver Operating Characteristic Curve, ROC）分析。统计分析采用双侧检验，P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病新发病例组与对照组基线特征比较：本研究共纳入研究对象 627 人，新发病例组 209 人，对照组 418 人，年龄（47.49±9.64）岁。由表 1 可知，与对照组相比，新发病例组的 BMI、AC、SBP、DBP、FPG、TG、TC、LDL-C、TyG、TyG-BMI 均高于对照组、HDL-C 低于对照组（P<0.05）。

表 1 2 型糖尿病新发病例组与对照组基线特征

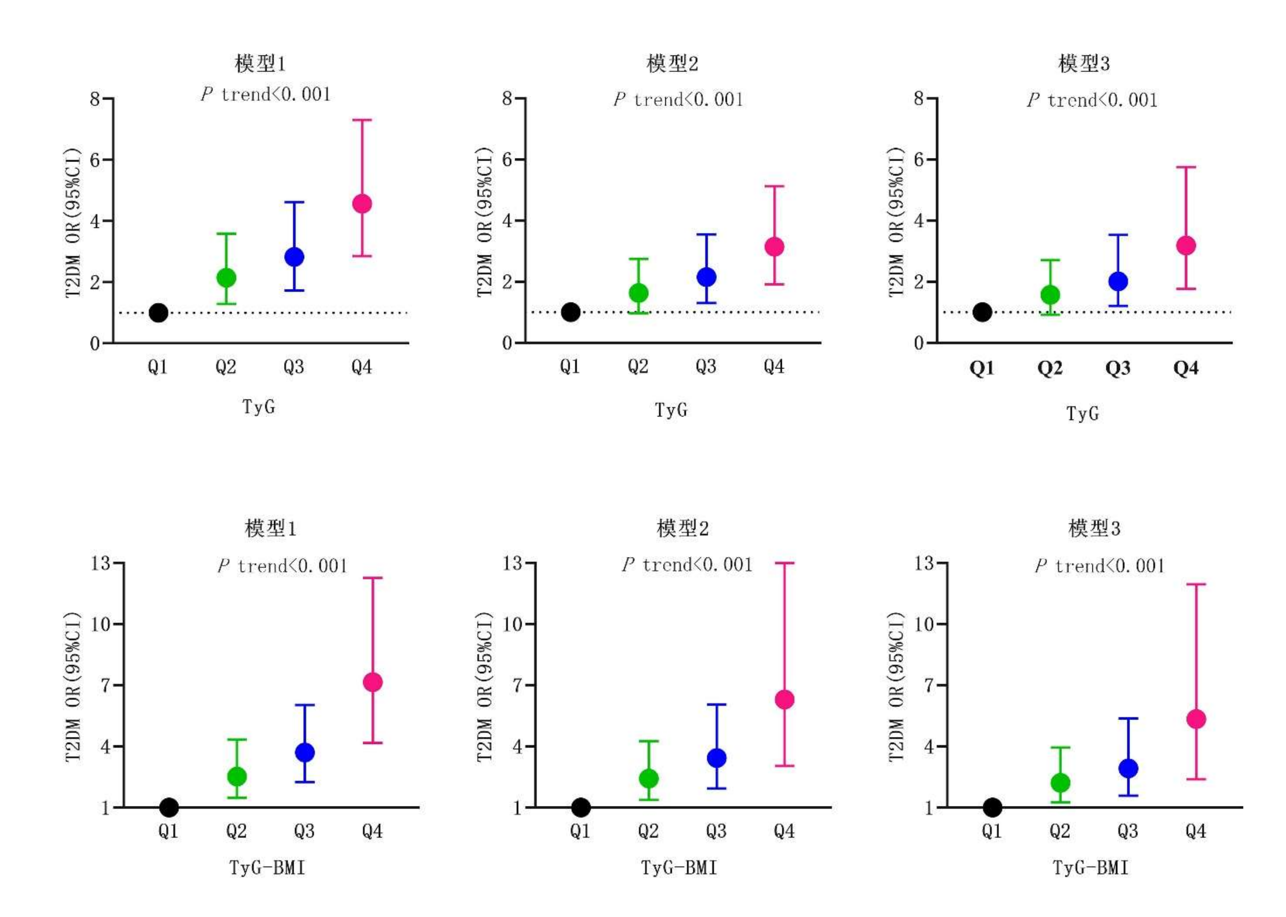
Table 1 Baseline features of new cases of type 2 diabetes mellitus and control groups

变量	合计（n=627）	新发病例组（n=209）	对照组（n=418）	统计量值	P 值
年龄（岁）	47.49±9.64	47.43±9.75	47.52±9.60	0.11	0.909
性别 n（%）				0[a]	1.000
男	543（86.6）	181（86.6）	362（86.6）		
女	84（13.4）	28（13.4）	56（13.4）		
身高（cm）	172.47±7.53	171.88±6.89	172.77±7.82	1.40	0.162
体重（kg）	77.24±12.82	81.19±12.90	75.27±12.34	-5.57	<0.001
BMI（kg/m²）	25.88±3.38	27.39±3.35	25.12±3.13	-8.35	<0.001
AC（cm）	89.62±9.57	93.32±8.96	87.77±9.34	-7.10	<0.001
SBP（mmHg）	129.64±16.69	134.44±17.61	127.23±15.68	-5.21	<0.001
DBP（mmHg）	80.50±11.77	85.53±11.83	78.99±11.45	-4.63	<0.001
FPG（mmol/L）	5.70（5.31,6.18）	6.26（5.91,6.60）	5.50（5.21,5.81）	-13.81[b]	<0.001
TG（mmol/L）	1.47（1.04,2.11）	1.77（1.31,2.52）	1.33（0.97,1.92）	-5.82[b]	<0.001
TC（mmol/L）	5.08±0.89	5.23±0.94	5.01±0.85	-3.00	0.003
HDL-C（mmol/L）	1.17±0.28	1.10±0.26	1.20±0.29	4.30	<0.001

LDL-C（mmol/L）	2.72±0.69	2.83±0.78	2.66±0.63	-2.67	0.008
TyG	8.85±0.57	9.10±0.53	8.73±0.55	-8.00	<0.001
TyG-BMI	229.76±37.33	249.37±34.38	219.96±34.83	-10.01	<0.001

注：①正态分布和近似正态分布的定量资料用$\bar{x} \pm s$描述，采用 *t* 检验；不满足正态分布的定量资料用$M(P_{25}, P_{75})$描述，采用秩和检验；计数资料采用例数和百分比（%）表示，采用卡方检验。[a] χ^2值；[b]z 值；其余为 *t* 值。②BMI:身体质量指数；AC:腹围；SBP:收缩压；DBP:舒张压；FPG:空腹血糖；TG:甘油三酯；TC:胆固醇；HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇；TyG:甘油三酯-葡萄糖指数；TyG-BMI：甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数。

2.2　TyG 及其衍生指数的 2 型糖尿病发病风险：完全校正协变量后，以 Q1 为参照组，TyG 的 Q2 组、Q3 组、Q4 组 2 型糖尿病发生的危险度分别为 Q1 组的 1.57(95%*CI*：0.92-2.70)倍、2.07(95%*CI*：1.21-3.53)倍、3.18(95%*CI*：1.76-5.75)倍；TyG-BMI 的 Q2 组、Q3 组、Q4 组 2 型糖尿病发生的危险度分别为 Q1 组的 2.21(95%*CI*：1.25-3.94)倍、2.92(95%*CI*：1.58-5.37)倍、5.34(95%*CI*：2.39-11.95)倍。（*P*<0.05，*P* trend<0.001）。见图 1。



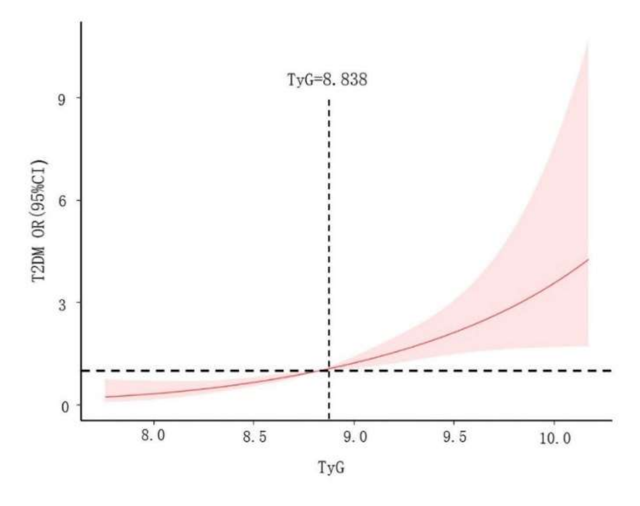
注：①模型 1 不调整任何变量。模型 2 TyG 调整 BMI、AC；TyG-BMI 调整 AC；模型 3 在模型 2 的基础上调整 SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C。②TyG:甘油三酯-葡萄糖指数；TyG-BMI：甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数；OR:优势比；95%*CI*：95%的置信区间；T2DM:2 型糖尿病；*P* trend：趋势检验。

图 1　TyG 及其衍生指数不同水平下 2 型糖尿病发病风险

Figure 1　Risk of developing type 2 diabetes at different levels of TyG and its derivative index

2.3　TyG 及其衍生指数与 2 型糖尿病的剂量-反应关系

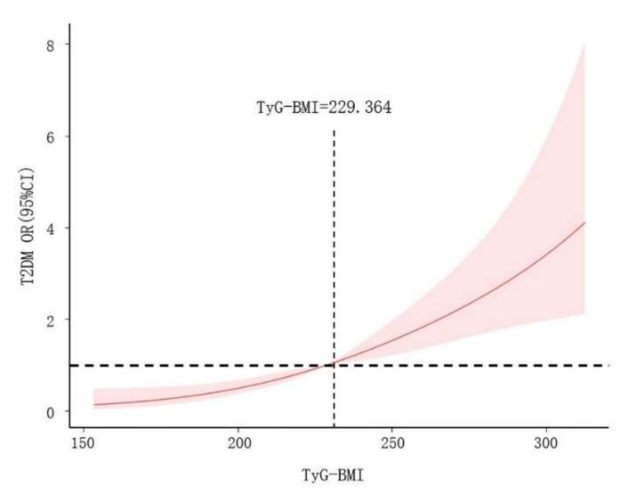
本模型引入 4 个节点（$P_{25}, P_{50}, P_{75}, P_{95}$）[10]，在调整 BMI、AC、SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C 后，TyG 及其衍生指数与 2 型糖尿病之间的剂量-反应关系呈逐渐递增形状（非线性检验，*P*>0.05），当 TyG、TyG-BMI 大于 8.838、229.364 时，2 型糖尿病发病风险逐渐升高。见图 2 和图 3。



注：①调整 BMI、AC、SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C。红色实线为 2 型糖尿病的发病风险比；浅红色边框为 95%的置信区间；黑色虚线为 OR 值为 1 时的参照线。②TyG：甘油三酯-葡萄糖指数；T2DM：2 型糖尿病；OR：风险比；CI：置信区间。

图 2 TyG 指数与 2 型糖尿病的剂量反应关系曲线

Figure 2 Dose-response curve of TyG index and type 2 diabetes mellitus



注：①调整 BMI、AC、SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C。红色实线为 2 型糖尿病的发病风险比；浅红色边框为 95%的置信区间；黑色虚线为 OR 值为 1 时的参照线。②TyG-BMI：甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数；T2DM：2 型糖尿病；OR：风险比；CI：置信区间。

图 3 TyG-BMI 指数与 2 型糖尿病的剂量反应关系曲线

Figure 3 Dose-response curve of TyG-BMI index and type 2 diabetes mellitus

2.4 TyG 及其衍生指数的预测价值：由表 2 和图 4 可以看出 TyG、TyG-BMI 对 2 型糖尿病均具有预测价值（$P<0.05$）；TyG、TyG-BMI 的 ROC 曲线下面积（Area under the Curve, AUC）分别为 0.696（95%*CI*：0.658-0.732）、0.725（95%*CI*：0.688-0.760）；预测 2 型糖尿病的最佳切点分别为 8.650、224.859；TyG、TyG-BMI 的 AUC 比较不具有统计学差异（$P>0.05$）。

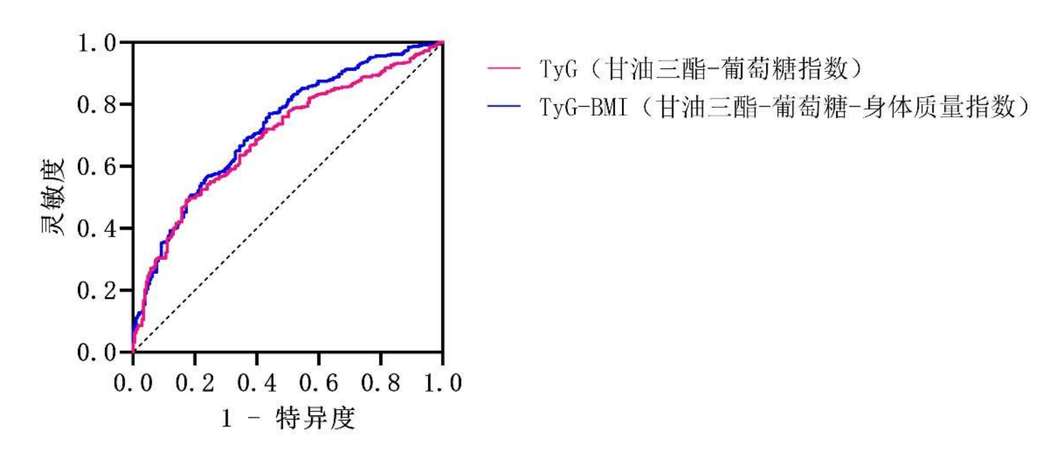


图 4 TyG 及其衍生指数的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curve of TyG and its derivative index

表 2 TyG 及其衍生指数的 2 型糖尿病预测价值

Table 2 Predictive value of type 2 diabetes for TyG and its derivative index

指标	AUC（95%*CI*）	*P* 值	AUC 等级	Youden 指数	最佳切点	灵敏度(%)	特异度(%)
TyG	0.696(0.658-0.732)	<0.001	D	0.318	8.650	82.78	49.04
TyG-BMI[a]	0.725(0.688-0.760)	<0.001	C	0.330	224.859	76.56	56.46

注：①a:与 TyG AUC 相比无统计学意义。②AUC 等级：优秀（A）=0.90-1，好（B）=0.80-0.90，中等（C）=0.7-0.8，不好（D）=0.6-0.7。③TyG:甘油三酯-葡萄糖指数；TyG-BMI：甘油三酯-葡萄糖-身体质量指数；AUC:受试者工作特征曲线下面积；CI：置信区间。

3 讨论

本项巢式病例对照研究探讨了 TyG、TyG-BMI 与 2 型糖尿病发病的关系，由结果可知，随着 TyG、TyG-BMI 四分位数水平的增高，2 型糖尿病的发病风险逐渐增高，表明 TyG、TyG-BMI 的高水平状态与 2 型糖尿病发病风险显著相关。限制性立方样条回归结果显示，TyG、TyG-BMI 连续变化与 2 型糖尿病之间呈现线性剂量-反应关系，剂量-反应关系呈逐渐递增形状，当 TyG、TyG-BMI 大于 8.838、229.364 时，2 型糖尿病发病风险逐渐升高。此外，TyG、TyG-BMI 对 2 型糖尿病均具有预测价值，预测 2 型糖尿病的切点为 8.650、224.859。这些发现提示了在 2 型糖尿病高危人群筛查中关注 TyG 及其衍生指数的重要性。

巴西一项针对 60 岁及以上老年妇女的横断面研究显示，TyG 与 TyG-BMI 均与糖尿病存在相关性，与无糖尿病的老年女性相比，患有糖尿病的老年女性具有更高的 TyG 及 TyG-BMI 水平[11]。中国一项为期 15 年的前瞻性队列研究表明，调整相关混杂因素后，与 TyG 最低四分位组（Q1）相比，最高四分位组（Q4）受试者患糖尿病的风险增加了 2.36 倍[12]。Wang 等人一项纳入了 116661 名研究对象的队列研究观察到，无论 TyG、TyG-BMI 是分类变量还是连续变量，在完全调整协变量后，二者始终与新发糖尿病呈现独立正相关[13]。本研究结果也与前人研究结果保持一致，强调了 TyG、TyG-BMI 与 2 型糖尿病发病风险间的密切关联，补充了其预测 2 型糖尿病发病风险的临床研究证据。关于 TyG 及其衍生指数与 2 型糖尿病发病风险之间的剂量反应关系目前仍存一定争议。有研究认为二者存在线性关联[14]，也有研究认为二者存在非线性关联[15]，本研究中 TyG、TyG-BMI 均与 2 型糖尿病发病风险之间呈线性剂量反应关联，可能由于地区、民族、样本量等因素不同导致各研究间有所差别。

TyG 与 2 型糖尿病发病关系的潜在机制可能与 IR 和胰岛 β 细胞功能障碍有关，具体可以从高糖毒性和高脂毒性两方面来解释[16-18]。一方面，由于慢性高血糖状态使胰岛 β 细胞被持续激活，不断分泌胰岛素使 β 细胞逐渐疲劳，而疲劳的 β 细胞会加重高血糖状态，在长期高血糖作用下致使 β 细胞产生进行性不可逆的损伤，最终 β 细胞减少甚至凋亡。另一方面，当甘油三酯增多，血液中的游离脂肪酸（Free Fatty Acids, FFA）水平不断增加，当超出脂肪组织的存储范围时，多余的 FFA 会以甘油三酯的形式向肌肉、肝脏以及 β 细胞等非脂肪组织中聚集，导致胰岛素外周敏感性下降，且 β 细胞的脂肪化可直接损害其分泌胰岛素的能力。有研究表明，若机体同时存在高血糖状态和高 FFA 状态时，生成的大量自由基将会引起氧化应激反应，活性氧簇（Reactive Oxygen Species, ROS）作为细胞信使激活氧化应激信号通路，进而阻碍胰岛素信号转导通路，导致 IR[19]，而 TyG 由空腹血糖和甘油三酯组成，可能代表了高糖毒性和高脂毒性的双重恶性循环。

随着社会经济水平的提高，居民生活方式的改变，我国成年居民超重或肥胖已高达 50.7%[20]，《中国 2 型糖尿病防治指南（2020）》显示[8]，近年来肥胖和超重人群中糖尿病患病率持续增加，肥胖现已成为一项不可忽视的公共卫生问题。近期一项队列研究发现，相比胰岛 β 细胞功能障碍，肥胖引起的 IR 是中国 40 岁以上人群发生糖尿病的主要原因，呼吁在预防和治疗 2 型糖尿病的同时需要提高对肥胖的关注[21]。研究证实，脂肪组织在体内堆积过量会造成脂肪在肝脏、骨骼肌、胰腺等非脂肪组织器官中的异常积累，从而造成异位脂肪沉积[22]。异位脂肪沉积与胰岛素敏感性密切相关，尽管不同部位的脂肪积累与胰岛素敏感性的相关性有所不同，但异位脂肪含量的降低均与这些器官的 IR 逆转有关[23]。体内脂肪组织过多还会分泌 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎细胞因子引发机体炎症反应，导致糖代谢异常，进而促进 IR 以及糖尿病的发展[24]。BMI 是检测人体是否肥胖或代谢异常的常规无创测量指标，既往研究结果表明，随着 BMI 的增加，2 型糖尿病患病风险显著上升；BMI 高于正常值但未被诊断为糖尿病的成年人可能是血糖异常的重点防控人群[25-26]。以上研究均为 TyG 与 BMI 联合能够预测 2 型糖尿病发病风险提供了有力证据。本研究中 TyG、TyG-BMI 切点分别为 8.650、224.859，这与 Ke、Zheng 等人的研究有所不同[27-28]，一方面可能与地区、饮食、以及生活习惯等因素存在差异有关；另一方面，也可能与本研究 2 型糖尿病诊断标准与其他研究存在差异有关。此外，也可能与入选人群有关，本研究纳入研究对象的平均年龄为（47.49±9.64）岁。因此，因地制宜确定 TyG 及其衍生指数预测 2 型糖尿病的适宜切点尤为重要。AUC 面积比较结果显示 TyG 与肥胖指标联合没有显著提高 2 型糖尿病的预测能力，但考虑到本研究中 TyG、TyG-BMI 主要用于 2 型糖尿病早期筛查，结合回归分析可知高水平的 TyG-BMI 与 2 型糖尿病发病风险关联较大，若综合考虑风险关联强度、AUC、筛查结果的临床影响等方面，TyG-BMI 或许是较优的选择。

本研究存在一定优势，巢式病例对照研究将队列研究和横断面研究相结合，使病例和对照均来自同一队列，可比性好，其暴露与疾病的相关性符合因果关系推断的时间顺序，观察偏倚能得到很好控制；限制性立方样条回归模型能够较好拟合 TyG 及其衍生指数与 2 型糖尿病的发病风险，客观描述 TyG 及其衍生指数连续变化与 2 型糖尿病的关联，减少主观对研究指标分段处理导致的信息损失，提高把握度；TyG 及其衍生指数切点的计算有助于患者的识别。本研究尚存一定局限，本研究仅以 FPG 作为 2 型糖尿病诊断标准，可能会漏掉部分 2 型糖尿病患者；生活方式等变量也可能是影响 2 型糖尿病的关键因素；本研究在使用 PSM 匹配对照组时，由于样本量限制仅考虑年龄和性别两个因素，未来有必要扩大样本量进一步充分校正。

综上所述，TyG、TyG-BMI 与 2 型糖尿病发病风险显著相关，且呈非线性剂量-反应关联，其对 2 型糖尿病均具有预测价值，预测 2 型糖尿病的最佳切点分别为 8.650、224.859。若综合考虑风险关联强度、AUC、筛查结果的临床影响等方面，TyG-BMI 或许是较优的选择。TyG 及其衍生指数由实验室生化检测常规标记物和人体无创测量指标组成，计算方便，容易获得，是前景较好的 2 型糖尿病筛查指标。

作者贡献：葛旭红提出研究选题方向，研究框架设计，数据处理以及论文的撰写；胡洁怡负责提供研究设计思路、统计学方法协助；白云瑞负责数据收集、数据清洗；王露负责数据整理、研究可行性分析；冷松负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Altas 10th Edition [EB/OL]. (2021-12-06) [2022-03-01]. https://www.idf.org/47-who-we-are.html.

[2] Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008 Dec;6(4):299-304. DOI: 10.1089/met.2008.0034.

[3] Er LK, Wu S, Chou HH, et al. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. PloS One. 2016 Mar 1;11(3):e0149731. DOI: 10.1371/journal.pone.0149731.

[4] Brahimaj A, Rivadeneira F, Muka T, et al . Novel metabolic indices and incident type 2 diabetes among women and men: the Rotterdam Study. Diabetologia. 2019 Sep;62(9):1581-1590. DOI: 10.1007/s00125-019-4921-2.

[5] Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, et al. Fasting Triglycerides and Glucose Index as a Diagnostic Test for Insulin Resistance in Young Adults. Arch Med Res. 2016 Jul;47(5):382-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.08.012.

[6] Low S, Khoo KCJ, Irwan B, et al. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Sep;143:43-49. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.006.

[7] Park B, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. Transl Res. 2021 Feb;228:42-51. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.003.

[8] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes (2020 Edition)[J].Chinese Journal of Diabetes,2021,13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[9] Kim HS, Cho YK, Kim EH, et al. Triglyceride Glucose-Waist Circumference Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Healthy Subjects. J Clin Med. 2021 Dec 23;11(1):41. DOI: 10.3390/jcm11010041.

[10] 魏源,周锦辉,张振伟,等.限制性立方样条在 Cox 比例风险回归模型中的应用[J].中华预防医学杂志,2020,54(10):1169-1173.DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200804-01092.
Wei Yuan, Zhou Jin hui, Zhang Zhen wei, et al. Application of restricted cubic spline in Cox proportional hazards regression model[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2020,54(10):1169-1173.DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200804-01092.

[11] Leite MM, Dutra MT, da Costa MVG, et al. Comparative evaluation of inflammatory parameters and substitute insulin resistance indices in elderly women with and without type 2 diabetes mellitus. Exp Gerontol. 2021 Jul 15;150:111389. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111389.

[12] Wang Z, Zhao L, He S. Triglyceride-glucose index as predictor for future type 2 diabetes mellitus in a Chinese population in southwest China: a 15-year prospective study. Endocrine. 2021 Apr;72(1):124-131. DOI: 10.1007/s12020-020-02589-7.

[13] Wang X, Liu J, Cheng Z, et al. Triglyceride glucose-body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study. Lipids Health Dis. 2021 Sep 6;20(1):99. DOI: 1186/s12944-021-01532-7.

[14] Park HM, Lee HS, Lee YJ, et al. The triglyceride-glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Oct;180:109042. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109042.

[15] Xuan X, Hamaguchi M, Cao Q, et al. U-shaped association between the triglyceride-glucose index and the risk of incident diabetes in people with normal glycemic level: a population-base longitudinal cohort study[J]. Clinical Nutrition, 2021, 40(4): 1555-1561. DOI: 10.21203/rs.3.rs-42381/v1.

[16] Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent Insights Into Mechanisms of β-Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type

2 Diabetes. J Mol Biol. 2020 Mar 6;432(5):1514-1534. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.

[17] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315.

[18] Meex RCR, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. Obes Rev. 2019 Sep;20(9):1205-1217. DOI: 10.1111/obr.12862.

[19] Zhang P, Li T, Wu X, et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. Front Med. 2020 Oct;14(5):583-600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.

[20] 中国营养学会. 中国居民膳食指南科学研究报告(2021)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021:13-14.
Chinese Nutrition Society. Scientific Research Report on Dietary Guidelines for Chinese Residents (2021) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2021:13-14.

[21] 王天歌, 陆洁莉, 毕宇芳, 等.中国糖尿病持续攀升新解: 中年肥胖相关胰岛素抵抗成为主要威胁[J].中华内分泌代谢杂志,2020(03):198-199-200.
Wang Tian ge, Lu Jie li, Bi Yu Fang, et al. New explanation for the continued rise of diabetes in China: Obesity-related insulin resistance in middle age becomes a major threat [J]. Chin J Endocrinology & Metabolism,2020(03):198-199-200.

[22] Trouwborst I, Bowser SM, Goossens GH, et al. Ectopic Fat Accumulation in Distinct Insulin Resistant Phenotypes; Targets for Personalized Nutritional Interventions. Front Nutr. 2018 Sep 4;5:77. DOI: 10.3389/fnut.2018.00077.

[23] 李婷, 阮定国, 高晋晋, 等. 骨骼肌脂肪异位沉积在高脂膳食诱导胰岛素抵抗中的作用[J].生理学报,2018,70(4):433-444. DOI:10.13294/j.aps.2018.0050.
Li Ting, Ruan Ding-Guo, Gao Jin-Jin, et al. Role of skeletal muscle fat ectopic deposition in insulin resistance induced by high-fat diet.[J]. Acta physiologica Sinica, 2018,70(4):433-444. DOI:10.13294/j.aps.

[24] Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1549-1564. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.

[25] 张雯欣, 范颂, 刘霞, 等.不同体质指数和血脂水平老年人糖尿病患病情况的纵向数据研究[J].中国全科医学,2022,25(9):1093-1097. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.114.
Zhang Wen xin, Fan Song, Liu Xia, et al. A longitudinal study on the prevalence of diabetes in the elderly with different body mass index and blood lipid levels[J]. Chinese Journal of General Medicine,2022,25(9):1093-1097. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.114.

[26] 邓晓庆, 张梅, 张笑, 等.中国成年人血糖水平现状及其与体质指数和腰围的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(8): 1178-1188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211011-00782.
Deng Xiao qing, Zhang Mei, Zhang Xiao, et al. Blood glucose levels and the relationship of body mass index and circumference with blood glucose in China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(8):1178-1188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211011-00782.

[27] Ke P, Wu X, Xu M, et al. Comparison of obesity indices and triglyceride glucose-related parameters to predict type 2 diabetes mellitus among normal-weight elderly in China. Eat Weight Disord. 2022 Apr;27(3):1181-1191. DOI: 10.1007/s40519-021-01238-w.

[28] Zheng S, Shi S, Ren X, et al. Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. J Transl Med. 2016 Sep 7;14(1):260. DOI: 10.1186/s12967-016-1020-8.